

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-349475

(43)Date of publication of application : 21.12.1999

(51)Int.Cl.

A61K 9/20

A61K 47/26

(21)Application number : 10-172178

(71)Applicant : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 03.06.1998

(72)Inventor : SHIRAI HISAMI
SOGAWA KIYOMI
OGASAWARA KAZUYOSHI
KURIYAMA TERUAKI

(54) INTRAORAL DISINTEGRANT AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To readily and efficiently obtain an intraoral disintegrant which shows sufficient strength and fine intraoral disintegration and causes no decrease of the strength even under high humidity by leaving a specific tablet containing amorphous lactose under a relative humidity in the specific range and converting the amorphous lactose into crystalline lactose.

SOLUTION: The objective preparation is obtained by leaving a tablet, which contains amorphous lactose in a proportion of about 5-40 wt.%, preferably about 10-30 wt.%, and is molded under a low pressure of about 50-300 kg/cm², at preferably about 15-50° C for 1-24 hours under a relative humidity of about 60-90%, preferably about 70-85%, and converting the amorphous lactose into the crystalline lactose. The above amorphous lactose is usually obtained by preparing a solution of alpha 1 hydrated crystalline lactose or the like and then treating the solution by means of lyophilization or the like. Preferably about 0.1-10 wt.%, of a medicine, e.g. citric acid mosapride citrate or the like, or usually about 50-90 wt.% of a vehicle, e.g. mannitol or the like, are included in the above tablet.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-349475

(43) 公開日 平成11年(1999)12月21日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/20

E

47/26

47/26

B

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-172178

(22) 出願日 平成10年(1998)6月3日

(71) 出願人 000002912

大日本製菓株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号

(72) 発明者 白井 寿海

大阪府吹田市千里山西1丁目31番2号

(72) 発明者 十川 清己

大阪府大阪市福島区海老江1丁目7番19号

(72) 発明者 小笠原 一克

奈良県北葛城郡王寺町舟戸1丁目1番22号

(72) 発明者 栗山 輝明

大阪府東大阪市下六万寺町1丁目10番40-904号

(74) 代理人 弁理士 吉岡 拓之

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊錠及びその製造法

(57) 【要約】

【課題】 高湿度下でも取り扱いに困らない錠剤強度を持ち、かつ口腔内で速やかに崩壊する優れた口腔内崩壊錠並びに前記口腔内崩壊錠の容易で且つ効率的な製造法の提供。

【解決手段】 非晶質乳糖約5～約40重量%を含有する低圧成形された錠剤を相対湿度約60～約90%の湿度下に放置し、非晶質乳糖を結晶乳糖に変換させることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造法及び該製造法により製造される口腔内崩壊錠。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 非晶質乳糖約 5 ～ 約 4 0 重量%を含有する低圧成形された錠剤を相対湿度約 6 0 ～ 約 9 0 %の湿度下に放置し、非晶質乳糖を結晶乳糖に変換させることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造法。

【請求項 2】 非晶質乳糖の含量が約 1 0 ～ 約 3 0 重量%である請求項 1 記載の口腔内崩壊錠の製造法。

【請求項 3】 相対湿度が約 7 0 ～ 約 8 5 %である請求項 1 又は 2 に記載の口腔内崩壊錠の製造法。

【請求項 4】 請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の製造法により製造される口腔内崩壊錠。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明が属する技術分野】本発明は、口腔内で容易に崩壊する錠剤（以下、「口腔内崩壊錠」と称することもある）の製造法及び前記製造法により製造される口腔内崩壊錠に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】高齢者社会を迎え、高齢者にとって服用しやすい形態の製剤が要望されているが、現状ではまだ経口製剤の多くが錠剤やカプセル剤であり、高齢者に加え小児や嚥下の困難な患者にとってもこれら製剤は服用しづらいものである。この様な問題を解決する目的で、水なしでも服用でき、口腔内で速やかに崩壊する錠剤の開発が望まれ、既にいくつかの製剤が試みられている。

【0 0 0 3】例えば、水やエタノールで造粒した糖類を主体とする湿潤顆粒を圧縮、乾燥し製造する口腔内で速やかに溶解する速溶錠（特許 2 6 5 0 4 9 3 号公報参照）、粒子表面が湿潤する程度の水分を含む混合物を打錠する口腔内崩壊錠の製造方法（特開平 5 - 2 7 1 0 5 4 号公報参照）などの製造方法（以下、「湿製法」と称する）が、また、糖類を主体とし、これに水溶性結合剤を添加した粉体を低圧で圧縮成形した後、加湿下に錠剤を置き湿潤させ、更に乾燥することにより得られる口腔内崩壊錠（特開平 8 - 2 9 1 0 5 1 号公報及び特開平 9 - 4 8 7 2 6 号公報参照）の製造方法（以下、「加湿法」と称する）が知られている。

【0 0 0 4】さらに、ショ糖とマンニトール水溶液を凍結乾燥して得られる非晶質ショ糖の粉末を圧縮成形し、4 0℃、相対湿度 3 4 %以上の条件下でエージングすることにより硬度を上げて口腔内崩壊錠とする方法（杉本昌陽ら、日本薬剤学会第 1 3 年会講演要旨集、p. 1 1 6（1 9 9 8 年））（以下、「ショ糖結晶転移法」と称する）などが知られている。

【0 0 0 5】

【発明が解決しようとする課題】上記で説明した錠剤はいずれも糖類などを主体とする多孔性で崩壊の速いものであり、それぞれの技術は多孔性を保ちながら錠剤の強度をいかに高めるかを工夫したものである。しかしなが

ら、湿製法及び加湿法で製造された錠剤は高湿度下で硬度の低下をきたす懸念がある。

【0 0 0 6】また、ショ糖結晶転移法の技術ではショ糖単品は凍結乾燥しにくく、その対策のためにマンニトール等の凍結乾燥し易い糖との混合溶液を凍結乾燥する操作が必要となり、これにより凍結乾燥のバッチスケールが大きくなり経済的に問題がある。

【0 0 0 7】更に、ショ糖結晶転移法では非晶質体ショ糖が結晶転移を起こす相対湿度が約 3 4 %と比較的低いため、打錠工程までの湿度管理が困難であるなどの問題がある。

【0 0 0 8】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる従来技術の問題点を解決すべく検討した結果、非晶質乳糖を配合し、低圧打錠して得られる錠剤を高湿度下に放置することで、P T P 包装から容易に取り出せて、高湿度下でも取り扱いに困らない錠剤強度を持ち、かつ口腔内で速やかに崩壊する錠剤の製造法を見出した。

【0 0 0 9】本発明によれば、非晶質乳糖約 5 ～ 約 4 0 重量%を含有する低圧成形された錠剤を相対湿度約 6 0 ～ 約 9 0 %の湿度下に放置し、非晶質乳糖を結晶乳糖に変換させることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造法及び該製造法で製造した口腔内崩壊錠が提供される。

【0 0 1 0】本明細書において「非晶質乳糖」とは、通常、市販されているアルファー結晶乳糖（アルファー乳糖一水和物）やベータ結晶乳糖を溶液状態とし、凍結乾燥等の処理により結晶構造を持たない状態にした乳糖を意味する。非晶質乳糖はアルファー結晶乳糖及びベータ結晶乳糖のいずれからでも得られるが、アルファー結晶乳糖から得られる非晶質乳糖が好ましい。

【0 0 1 1】本発明の口腔内崩壊錠には、通常、賦形剤が約 5 0 ～ 約 9 0 重量%含有される。賦形剤として、通常、約 8 0 %以上の高い潮解臨界相対湿度を有する糖類、例えばマンニトール（潮解臨界相対湿度：約 9 0 %）、エリスリトール（潮解臨界相対湿度：約 9 0 %）、シュクロース（ショ糖）（潮解臨界相対湿度：約 8 3 %）、キシリトール（潮解臨界相対湿度：約 8 0 %）を用いることができるが、これらの中でマンニトールが好ましい。

【0 0 1 2】非晶質乳糖を結晶乳糖に変換するために必要な相対湿度は、通常、約 6 0 ～ 約 9 0 %であるが、用いる賦形剤に応じてその臨界相対湿度より低い湿度が好ましい。一方、相対湿度が低いとそれだけ結晶乳糖への変換が遅れ、従って、これらのことを総合すると相対湿度約 7 0 %～約 8 5 %が好ましく、相対湿度約 7 5 %～約 8 0 %がさらに好ましい。

【0 0 1 3】本発明の口腔内崩壊錠には、通常の湿式造粒法又は流動層造粒法で製剤化できる薬物ならばいずれのものも使用することができるが、例えば、クエン酸モサプリド、アラセプリル、プロチゾラム、ベルベリンの

塩酸塩又はタンニン酸塩が挙げられる。薬物は造粒前（粉体製造前）又は打錠前のいずれの時期にも混合することができるが、造粒前に混合することが好ましい。薬物の含有量は錠剤あたり、通常、約0.01～約20重量%であり、好ましくは約0.1～約10重量%である。

【0014】本発明の口腔内崩壊錠には、必要に応じて服用感を改良するための甘味料や芳香剤を添加してもよい。また、通常の製剤工程に必要な結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン）、崩壊剤、滑沢剤を添加してもよく、通常、結合剤を加えると、非晶質乳糖の含量を減らすことができる。

【0015】本発明の製造法に用いられる低压成形された錠剤は、常法により調製することができる。即ち、各成分を混合後、整粒し、約50kg/cm²～約300kg/cm²の低压で打錠することにより製造される。

【0016】以下に、本発明をさらに詳しく説明する。

【0017】本発明の製造法は、非晶質乳糖が高湿度下で吸湿し、結晶体（通常、結晶水和物体）に変換する時、吸湿した余分な水分が蒸発し、その際に乳糖が固化する現象を口腔内崩壊錠に応用したものである。即ち、糖類を主体とし、薬物及び約5～約40重量%、好ましくは約10～約30重量%の非晶質乳糖を配合した粉体を低压で圧縮成形した後、室温中（好ましくは約15℃以上の室温）又は約30～約60℃で、相対湿度約60～約90%の湿度下で数時間エージングさせると硬度が上昇し、口腔内崩壊錠として取り扱い易い錠剤を製造することができる。

【0018】「エージング」とは、錠剤等の製剤物性を定常状態にすることを意味し、本明細書においてはエージングは、相対湿度約60～約90%の湿度下、通常室温又は室温を超え約60℃以下の温度で放置することを意味する。

【0019】相対湿度とエージングに要する時間との関係は、相対湿度が60%付近では、錠剤が潮解する危険性はないがエージングに必要とする時間が長くなり、また、相対湿度が90%付近では、エージングに必要とする時間が短縮されるものの、錠剤が賦形剤によっては潮解する可能性が高くなるものもある。

【0020】また、温度とエージングに要する時間との関係は、温度が15℃未満の室温では、エージングに必要とする時間が長くなり、また、50℃を超える条件では、エージングに必要とする時間が大幅に短縮されるものの、温度による薬物への影響が問題となる場合がある。

【0021】従って、これらの相対湿度、温度の関係によりエージングの条件が適宜選択され、相対湿度約70

～約85%、温度約15～約50℃が好ましい。

【0022】エージングに要する時間は含有される薬物、その量及び賦形剤により異なるが、結晶構造が形成されるに十分な時間であり、通常、1時間～3日間、好ましくは1時間～24時間である。

【0023】本発明で用いられる乳糖としては、アルファ乳糖及びベータ乳糖はいずれも使用できるが、ベータ乳糖から得られる非晶質体の中にはその非晶質体自体が比較的安定なため結晶体への変換が速やかに行われな

いものもあるので、本発明ではアルファ乳糖の方が好ましい。非晶質乳糖を生成する方法としては、例えば、アルファ乳糖を水に溶解させた後、凍結乾燥する方法が挙げられるが、特に凍結乾燥に限定されるものではない。

【0024】本発明では非晶質乳糖を結晶乳糖にするための加湿工程が存在するが、前記先行技術のところで説明した加湿法の製造方法とは明らかに異なるものである。即ち、前記加湿法では低压で圧縮した糖類等を主体とする錠剤を高湿度下で加湿湿潤させた後、乾燥することにより硬度を上昇させるものであり、乾燥工程が必須である。ところが、本発明では、加湿下で非晶質乳糖が吸湿、潮解し、結晶体（通常、結晶水和物体）に変換する際に固化し、それにより錠剤硬度が上昇するので、乾燥工程は特に必要ではない。

【0025】本発明の口腔内崩壊錠の好ましい製造法としては、例えば、以下の形態が挙げられる。

【0026】薬物約0.1～約10重量%、非晶質乳糖約10～約30重量%、賦形剤としてマンニトールの適量及び必要に応じて他の成分を含有する低压成形された錠剤を、約15～約50℃、相対湿度約70～約85%の湿度下に放置し、非晶質乳糖を結晶乳糖に変換させることを特徴とする口腔内崩壊錠の製造法。

【0027】

【実施例】以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0028】参考例——非晶質乳糖の調製法

アルファ-1水和結晶乳糖（DMV社製）を10%溶液となるように精製水に溶解する。-30℃で乳糖の10%溶液を凍結した後、凍結乾燥装置（BSC-2L 東京理科器械（株））を用い48時間凍結乾燥し、非晶質乳糖を得た。凍結乾燥後、80メッシュ篩で篩過し、実施例1及び2の口腔内崩壊錠製造に用いた。

【0029】なお、得られた非晶質乳糖が粉末X線回折分析により非結晶状であることを確認した。

【0030】実施例 1——

【表1】

クエン酸モサブリド	5 mg	5 g
非晶質乳糖	75 mg	75 g
マンニトール	適量	適量
エルメントール	1 mg	1 g
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg	1.5g

合計 300 mg 300 g

【0031】マンニトールとクエン酸モサブリドをポリ袋で混合し、乳鉢に入れ水20gを加え乳棒で練合し、箱型乾燥機で50℃で16時間乾燥した。24メッシュ篩で整粒後、非晶質乳糖、ステアリン酸マグネシウムを加えポリ袋で混合し、単発打錠機（2B型、菊水製作所）を

用い、低圧で硬度0.5kgに成形した。さらに錠剤を40℃、相対湿度75%で12時間エージングし、1錠あたり300mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0032】実施例 2—

【表 2】

一錠あたりの処方 仕込み処方

クエン酸モサブリド	5 mg	50 g
非晶質乳糖	30 mg	300 g
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg	60 g
マンニトール	適量	適量
エルメントール	1 mg	10 g
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg	15 g

合計 300 mg 3000 g

【0033】流動造粒装置（フローコーター；FLO-5、フロイント産業）を用いクエン酸モサブリド及びマンニトールを流動し、水1200gに溶解したヒドロキシプロピルセルロース（L）を噴霧、造粒した。品温が40℃まで上昇するまで引き続き流動層内で乾燥した。32メッシュスクリーンを取り付けたツインロータで整粒後、非晶質乳糖、エルメントール及びステアリン酸マグネシウムを添加しV型混合機を用い混合し打錠用顆粒とし、ロータリー打錠機を用い、低圧で硬度0.8kgに成形した。さらに錠剤を40℃、相対湿度75%で12時間エージングし、1錠あたり300mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0034】比較例 1—

実施例1における非晶質乳糖の代わりに無水ベータ乳糖（商品名：アンヒドロックス、ボルキュロ社製）を用いて実施例1と同様にして錠剤を得た。

【0035】比較例 2—

実施例2における非晶質乳糖の代わりにアルファ-1水和結晶乳糖（DMV社製）を用いて実施例2と同様にして錠剤を得た。

【0036】下記表3及び表4に実施例及び比較例の錠剤の硬度及び口腔内での崩壊時間の結果を示す。なお、口腔内での崩壊時間として健康な成人男子5名をパネラーとして選び、口腔内で錠剤をかまずに、舌で軽く触れた状態で錠剤が崩壊するまでの時間を測定した。以下の硬度及び崩壊時間の実験結果において、硬度については2.5kg以上、口腔内での崩壊時間が30秒以内である錠剤が、口腔内崩壊錠としての目的を達成するものと評価した。

【0037】

【表 3】

錠剤	口腔内 崩壊時間 ²	硬度 ¹	硬度 ²	硬度 ³	硬度 ⁴
実施例 1	25秒	3.0kg	3.4kg	3.2kg	3.1kg
実施例 2	20秒	2.7kg	3.3kg	2.9kg	2.9kg

¹：製造直後の硬度

²：自然乾燥後の硬度又は崩壊時間（20-25℃、湿度50～60%、1日放置）

³：25℃、相対湿度75%で4時間放置後の硬度

⁴：25℃、相対湿度75%で3日間放置後の硬度

【0038】

【表4】

錠剤	口腔内 崩壊時間 ^{*2}	硬度 ^{*1}	硬度 ^{*2}	硬度 ^{*3}	硬度 ^{*4}
比較例 1	10秒	0.1kg	0.3kg	0.3kg	0.2kg
比較例 2	20秒	0.3kg	2.8kg	0.2kg	0.2kg

^{*1} : 製造直後の硬度^{*2} : 自然乾燥後の硬度又は崩壊時間 (20-25℃、湿度50~60%、1日放置)^{*3} : 25℃、相対湿度75%で4時間放置後の硬度^{*4} : 25℃、相対湿度75%で3日間放置後の硬度

【0039】上記表3及び表4から明らかなように、実施例1及び2の錠剤ではいずれも良好な硬度と口腔内での崩壊時間を示したが、比較例1の錠剤では硬度が十分ではなく、また比較例2の錠剤では、自然乾燥によって一時的に硬度が上昇するが、さらに高湿度下に放置すると顕著な硬度の減少が認められた。

【0040】

【発明の効果】本発明の製造法では、非晶質乳糖から結

晶乳糖への転移が高湿度下で起こるため、目的とする口腔内崩壊錠が容易に且つ効率的に得られるばかりでなく、打錠までの作業において低湿度に保つ必要がなく、湿度管理が容易である。さらに、本発明の製造法によって製造される口腔内崩壊錠は十分な強度と良好な口腔内崩壊性を示し、高湿度下においても強度が減少しない利点を有する。